

3. Tüberkülozun Pediatrik Yüzü

Prof. Dr. H. Uğur ÖZÇELİK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cöğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Tüberküloz (TB) dünyada halen çocuklar için önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Çoğu çocukluk çağı olgusuna tanı koyulmamış olmasına rağmen, her yıl dünyada bir milyon çocukta TB gelişmektedir. Özellikle yüksek insidanslı ülkelerde TB halen çocuklarda en sık ölüme neden olan 10 hastalık içinde yer almaktadır. Çocukluk çağı TB'u erişkinlerden farklıdır. Çocuklarda genellikle az sayıda basil içeren akciğer TB gelişmektedir, ancak akciğer dışı TB erişkin TB'den daha sıktır. Bu makalede çocukluk çağı TB'u epidemiyolojisi, klinik ve laboratuvar tanısı ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Tüberküloz (TB) çok eski bir hastalık olmasına karşın, morbidite, mortalite ve ekonomik etkileri ile halen dünyadaki en önemli enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl yaklaşık 15 yaşın altındaki 1 milyon çocuğun TB olduğunu ve onların 2/3'nün tanı ve tedavi almadığını öngörmektedir (1). DSÖ 2020 raporuna göre 2019'da tanı alan 7.1 milyon TB olgusunun %10'u çocuklarda görülmüştür (2). Çocuklar TB'u, erişkin TB'lu vakalardan alırlar. Bir ülkede tedavi edilmemiş erişkin vaka sayısı ne kadar çoksa, çocuklarda da TB görülme şansı artar. Gelişmiş ülkelerdeki çocuk TB'u tüm vakaların %5'inden azını oluştururken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran artmakta, bazı ülkelerde %25'e kadar ulaşmaktadır (3). Tanı konulmuş çocuk TB'u vakalarının gerçeği ne kadar yansıttığı tartışılmaktadır. Çocuklarda görülen primer TB'da basil sayısı az olduğu için, 12 yaş altındaki çocukların %95'i yayma negatif akciğer TB'dur. Bu da dünyada çocuk hastalara yeterince tanı konulmamasının önemli nedenlerinden birisidir.

DSÖ raporlarına göre 2016 yılında 210.000 çocuk TB nedeni ile yaşamını kaybetmiştir. Bunların 40.000'i aynı zamanda HIV pozitifdir (1). Dünyada beş yaş altı çocuk ölümlerine en sık neden olan altıncı sıradaki hastalıktır (1). Yıllar içerisinde TB tanılı çocukların ölümlerinin değerlendirildiği bir meta analizde; TB

tedavisinin olmadığı eski dönemlerde TB'dan ölümler 0-4 yaş grubunda %43.6, 5-14 yaş grubunda ise %14.9 iken; TB tedavisinin geliştirildiği dönemde ise çocuklarda %0.9'a kadar düşmüştür (4). TB tedavisine rağmen HIV pozitif çocuklarda ölüm halen daha yüksektir.

Dünyada çoğu ev içi TB teması çocuk TB için koruma tedavisi alamamaktadır. DSÖ'nün 2016 verilerine göre koruma tedavisi alması gereken beş yaş altındaki 1.3 milyon çocuğun ancak 161.740'ı koruma tedavisi alabilmiştir (1). DSÖ'nün End TB stratejisinin ve çocuk ve gençlere yönelik programlarının bir hedefi olarak 2022 yılına kadar, ev içi teması olan beş yaş altı çocukların ve HIV pozitif çocukların %90'nın koruyucu tedaviye ulaşması ve TB hastalığı olan çocukların %90'nına tanı konulup, tedavi edilmesi istenmektedir (2). Bu amaçla ülkelerin çocuk TB'na yönelik programlar yapması ve kaynak ayırması planlanmıştır.

Günümüzde TB insidansı düşük batı ülkelerinin yüz yüze kaldığı yeni bir sorun, TB'un sık görüldüğü ülkelere yayıldığı göçlerdir. "Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol merkezi" (ECDC) verilerine göre Avrupa'daki TB olgularının %25'i yabancı ülke doğumlularda görülmektedir (5). Bu oran Almanya,

Fransa, İspanya ve İngiltere'de çok daha fazla olup, tüm vakaların 74.9'unu oluşturmaktadır. Ortadoğu bölgesindeki savaş ortamı, başta Suriye'liler olmak üzere önemli oranda kişinin son yıllarda Avrupa'ya göçüne neden olmuştur. En sık göç alınan ülkelerden Nijerya, Somali ve Afganistan'da TB insidansları 125-332/100.000 gibi önemli oranlarda yüksektir. Aynı zamanda bu ülkelerde çok ilaca dirençli (ÇİD) TB oranları da yüksektir. Bu veriler özellikle Avrupa ülkelerinin göçle gelen kişilerin TB hastalığı ve enfeksiyonu yönünden taranması ve tedavisi ile ilgili ortak önlemler alma çalışmalarını geliştirmelerine neden olmuştur.

Türkiye Verem Savaşı 2019 raporuna göre, 2017 yılında Türkiye'de görülen toplam olguların %1.6'sı 0-4 yaş arasında, %3'ü 5-14 yaş arasındadır. Olgu hızı 0-14 yaş arasında yüz binde 2,9'dur. Bir ülkede TB'un önemini belirleyen verilerden bir tanesi de menenjit TB'dur. 2019 yılında 0-14 yaş arasında 19 TB menenjit olgusu görülmüştür. Çocuklara bakıldığında tedavi başarısı 0-4 yaş grubunda %83.1, 5-14 yaş grubunda %87.3'dür (6).

Ülkemizde geçmişten başlayan, TB'a yönelik özel bir yapılanma ile süren politikalar devam etmektedir. İlk basamak ilaçların 1970'li yıllardan beri Türkiye'de yapılıyor olması ve TB tedavisinin ücretsiz olması, BCG aşılmasının yıllardır uygulanıyor olması, hastalığa özgü elektronik kayıt sistemi, rehber ve programların olması, TB hastalarının sosyal olarak desteklenmeleri önemli kazanımlardır.

KLİNİK

Çocukluk çağı TB'u erişkin TB'dan farklılıklar göstermektedir Ergenlik yaş grubunda erişkin tipi TB (post primer TB, reaktivasyon TB'u) görülebilmekle beraber çocukluk yaş grubundaki akciğer TB'u olgularının çoğu primer enfeksiyon şeklindedir. Özellikle küçük yaşlardaki çocuklarda bağışıklık sisteminin yetersiz olması TB basili ile enfekte olan çocuklarda erişkinlere göre TB hastalığının daha sık görülmesinin ve hastalığın diğer organlara daha fazla yayılmasının nedenidir.

Çocuklarda TB'u karşılaşma (temas), enfeksiyon ve hastalık olmak üzere üç ana aşamaya ayırarak değerlendirmek uygun olur:

Karşılaşma

Çocuğun bulaştırıcı akciğer TB'u şüpheli veya kanıtlanmış olan erişkin veya ergen ile temasıdır. Bu temasın direkt olması gerekmez. *M. tuberculosis*'in kişiden kişiye geçmesi hasta bireyin öksürük, hapşırık, gül-

me, şarkı söyleme gibi aktiviteleri sırasında damlacık çekirdeklerinin havaya karışması ile olur. Boyu 1-5 µm olan damlacık çekirdekleri bulaştırıcı kişi bu ortamdan ayrıldıktan sonra bile, saatler boyunca havada asılı kalabilir (7). Temas süresi (TB tanılı bir birey ile dört saatten daha fazla aynı ortamda bulunma), temas sıklığı, ortamın küçüklüğü ve havalandırma durumu, karşılaşılan TB'lu bireyin tedavi olup olmadığı ve balgamındaki basil yükü bulaştırıcılığı etkiler (8). Kaviteli akciğer TB'u olan kişiler ve larinks TB'u olan kişilerde bulaştırma riski yüksektir. Balgam yayması pozitif kişilerin bulaştırma riski daha yüksek olmakla beraber, negatif kişilerin de bulaştırıcılık riski düşük olmakla beraber vardır (9,10). Primer TB'lu çocukların, basil sayısı azlığı ve yaşları nedeni ile etkin öksürememeleri nedeni ile bulaştırıcılıkları çok düşük olmakla beraber, nadiren diğer çocuklara ve erişkinlere hastalığı bulaştırdığı gösterilmiştir. Ancak akciğerlerinde yaygın infiltrasyon ve kaviteleri olan, akciğer TB'nun reaktivasyon formuna sahip çocuklar ve ergenlerde bulaştırıcılık erişkinlerde olduğu gibidir (11-14).

Nadiren bulaşma deri ve müköz membranlar bütünlüğünü kaybettiğinde, enfekte salgılar ile kontaminasyon yolu ile de bulaşır. Pastörize edilmeyen sütler ile Bovin tipi TB'un bulaştığı zamanlarda olduğu gibi eğer basil yutulursa üst solunum yollarında veya gastrointestinal sistemde enfeksiyon görülebilir (15). TB hastalığı bir anneden gebelik sırasında lenfo-hematojen yayılım ile veya annede sessiz bir endometrit olduğunda bebekte konjenital TB görülebilir (16).

Temas aşamasında, tüberkülin deri testi (TDT) negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın semptom ve bulguları yoktur. Çocuğun *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettikten sonra TDT'nin pozitifleşmesi üç ay kadar süre alabilir.

Enfeksiyon

Enfeksiyon, birey *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettiğinde görülür. Basiller akciğerlerde girdikleri yerde çoğalırlar ve alveol makrofajları tarafından fagosite edilirler ve duyarlanmamış bu makrofajların içerisinde çoğalmalarını sürdürürler. Bu dönemde basiller bölgesel lenfatik sistem yolu ile odağın yerleştiği yerin direne olduğu en yakın hiler veya mediastinal lenf bezlerine taşınırlar. Geç tip aşırı duyarlılık oluşana dek enfeksiyon alanı genişleyebilir ve sınırlanmadan kalır. Bu olaylar genellikle mikroskopik düzeydedir; hastada hastalığa ait semptom ve bulgular yoktur; akciğer grafilerinde lezyon yoktur. Ancak nadiren çocuklarda enfeksiyonun erken döne-

minde düşük düzeyde ateş ve öksürük olur ve akciğer grafilerinde kendi kendine gerileyen özgül olmayan infiltrasyon görülebilir. Geç tip aşırı duyarlılığın başlaması ile başlangıçtaki lezyon kazeöz ve sınırlı hale gelir. Kazeöz lezyonların çoğu genellikle altı aylık bir süre sonunda kalsifiye hale gelirler. Canlı tüberküloz basilleri bu sınırlı odaklarda metabolizmalarını düşürerek yıllarca kalabilir (17,18).

TB enfeksiyonunun belirtisi reaktif (pozitif) TDT'dir. Çocukta hastalığa ait semptom ve bulgu yoktur. Akciğer grafileri normaldir veya akciğer parankimi veya lenf nodlarında yalnız kalsifikasyon ve/veya granülom görünümü vardır. Bu çocuklar TB için bulaştırıcı değildir. Eğer enfekte bireyler koruyucu tedavi almazlarsa en fazla ilk iki yılda olmak üzere ilerde hastalık geliştirmek için risk taşırlar (19).

Hastalık

Hastalık *M. tuberculosis*'e bağlı enfeksiyon sınırlandırılmazsa görülür. Akciğer parankimi içerisinde basil çoğalmaya devam eder ve buna karşı oluşan bağışıklık yanıtı ile hem parankim içerisinde infiltrasyon alanında, hem de lenf bezlerinde büyüme olur. Bu dönemde lenfo-hematojen yayılım sonucu hastalık akciğer, akciğer dışı organlar veya her ikisinde bir arada bulunabilir (17,18). Bütün enfekte olan bireylerin hastalık geliştirme riskleri aynı değildir. Sağlıklı, TB enfeksiyonu nedeni ile tedavi almamış erişkin bir bireyin tüm yaşamı boyunca TB hastalığı geliştirme riski %5-10'dur (19). Riskin yarısı enfeksiyondan sonraki iki-üç yıl içerisinde görülür. Çocuklarda ise enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalığın görülme riski o kadar artar (Tablo 1) (17). Çocuklardaki TB hastalığında cinsiyet farkı yoktur, ancak ergenlik döneminde kızlarda daha sık görülür. Hücrel bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, malnütrisyon, vitamin A ve D yetersizliği, kortikosteroidler veya diğer bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ile tedavi gibi faktörler enfeksiyonun yayılmasını, TB hastalığı görülmesini ve reaktivasyonu kolaylaştırır (Tablo 1) (20,21).

Çocukluk çağı akciğer TB'u olgularının %90'ında TDT pozitifdir. Hastalığa ait klinik ve radyolojik bulgular vardır.

Hastalık çocuklarda sıklıkla primer akciğer TB'na neden olur. Sıklıkla tek tarafı infiltrasyon ve o akciğerde bölgesel lenf bezlerinde büyüme ile kendini gösterir. Daha önce TB basili ile karşılaşmış çocuklarda ve gençlerde sıklıkla akciğer apikal bölgelerinde kavite ile giden sekonder veya erişkin tipi TB görülebilir. Progresif akciğer TB'nda ise akciğerdeki odağın gerileme veya kalsifikasyona gitmek yerine giderek büyüüp, büyük kazeöz merkez oluşturması söz konusudur. Bu merkez likeifiye hale gelir ve komşu bronşa açılarak çok sayıda TB basili içeren primer kaviteyi oluşturur. TB plevral efüzyonu beş yaş üzerindeki çocuklarda ve en sık ergenlik döneminde görülür. Sıklıkla tek taraflıdır, ancak %5 kadar olguda bilateral olabilir (17,18). Genellikle enfeksiyondan üç-altı ay sonra görülür. Çocuklarda akciğer tüberkülozu sırasında lenfo-hematojen yayılım erişkinlere göre sızdır. Primer kompleksin inkübasyon döneminde basiller sessiz olarak; başlangıç odağından veya bölgesel lenf bezleri ve torasik kanal yolu ile kan dolaşımına ulaşırlar. Bu yayılım gelecekte ergenler ve erişkinlerde gelişebilecek olan akciğer dışı TB ve reaktivasyon tipi akciğer TB'na zemin hazırlar. Geç hipersensitivite oluştuktan sonra sporadik yayılım kesilir. Nadiren vakalarda bir kazeöz odağın kan damarlarının duvarını erode etmesi sonucu TB basilinin aralıklı olarak salınımı ile uzamış hematojen TB görülür. Klinik tablo genellikle yüksek ateş ve organ tutulumları ile gider (17,22-25). Lenfo-hematojen yayılımın üçüncü ve en sık görülen klinik olarak önemli formu miliyer TB'dur (26). Bebekler ve küçük çocuklarda daha sık ve genellikle enfeksiyondan sonraki ilk iki-altı ayda görülür. Kan dolaşımı yolu ile basiller küçük kapillerlerde yerleşir ve milimetrik tüberküller oluşturur (23,25,26).

Perinatal tüberküloz: Basilin TB'lu anneden gebelik sırasında hematojen yayılım ile plasenta yolu ile veya enfekte amniotik sıvının gebelikte veya doğum

Tablo 1. Yaşa göre TB primer enfeksiyonundan, TB hastalığına ilerleme riskleri (17).

Primer enfeksiyon yaşı	Akciğer TB gelişme riski (%)	Miliyer/SSS* TB gelişme riski (%)
< 1	30-40 <	10-20
1-2	10-20	2-5
2-5	5	0.5
5-10	2	< 0.5
> 10	10-20	< 0.5

SSS: Santral sinir sistemi.

sırasında aspirasyonu veya inhalasyonu ile bebeğe geçmesi ile ortaya çıkar (16,27,28). Tanısı genellikle zordur ve sıklıkla gecikir. Yenidoğan döneminde akciğer ve sistemik sorunlara neden olan konjenital enfeksiyonlar ile karışabilir. Annede farkedilmeyen ve tedavi almamış olan akciğer TB'ü veya TB endometrit vardır.

Hastalıkta görülen semptomlar ve fizik muayene bulguları hastanın yaşına göre farklı olabilir. Akciğer TB'ü olan çocukların yaklaşık %50'sinde fizik muayene bulguları normaldir. Küçük çocuklar ve adölesanlar daha belirgin semptom ve bulgular gösterirken; okul çağındaki çocuklar klinik olarak sessiz hastalık geçirirler. Kuru öksürük ve hafif dispne en sık görülen semptomlardır. Ateş, gece terlemesi, iştahsızlık ve azalmış aktivite gibi sistemik yakınmalar çok daha az görülür. Ateş sub-febrildir. Klinik tablo genellikle gürültülü değildir. Bebeklerde kilo almada zorluk ve gelişme geriliği görülebilir. Bronşiyal obstrüksiyonu olan bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hışıltı (wheezing) veya solunum seslerinde azalma, belirgin solunum sıkıntısı gibi bulgular eşlik edebilir (17,18,22-25,29,30).

Progressif akciğer TB'nun klinik ve radyolojik bulguları; yüksek ateş ile bronkopnömoni, orta-ağır öksürük, gece terlemesi, perküsyonda matite, raller ve azalmış solunum sesleridir. Organ tutulumlarında da organa özgü bulgular ortaya çıkar (17,18,23).

TANI

Çocukluk çağı TB'ü tanı yönünden de erişkin çağı TB'dan farklılıklar göstermektedir. Tanıda TB düşündüren klinik bulguların yanı sıra TB'lu erişkin ile temas çok önem taşır. Ailede veya çocuğun yakın temas içinde olduğu diğer ortamlarda TB tanılı birey olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır ve aile taraması yapılmalıdır. TB düşündüren klinik bulgular, TB'lu birey ile temas öyküsünün yanı sıra tüberkülin deri testi, interferon gama salınım testleri (İGST), mikrobiyolojik yöntemler ile basilin gösterilmesi ve radyolojik yöntemler tanıda yardımcıdır. Çocukluk çağında görülen primer akciğer TB'nda mikrobiyolojik yöntemlerin yerinin kısıtlı olması nedeni ile tanı genellikle sözü edilen diğer yöntemlerin pozitifliği göz önünde tutularak konulur (17,18,23,31).

TDT ve İGST günümüzde tüberküloz tanısından kullanılan testlerdir. Her iki test de konağın bağışıklık yanıtını değerlendiren testler olup aktif tüberküloz hastalığı ile latent tüberküloz enfeksiyonunu (LTBE) birbirinden ayırt edemez.

Tüberkülin Deri Testi

TDT, *M.tuberculosis* kültürlerinin süpernatant sıvılarından saflaştırılarak elde edilen antijenler; sıklıkla "purified protein derivate" (PPD) ve "old tuberculin" kullanılır. "Mantoux" yöntemi ile 5TU uygulanması altın standart testtir. 0.1 mL PPD solüsyonu 27 g iğne ile cilt içine verilir. Doğru bir uygulamada uygulama yerinde 6-10 mm'lik bir papül oluşur. Deri içine uygulanan tüberküline karşı tipik geç tip hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir. Daha önceki TB enfeksiyonu veya BCG aşısı nedeni ile duyarlanmış hale gelen T lenfositler deride toplanır ve lenfokinleri salgırlar. Lenfokinlerin etkisi ile lokal vazodilatasyon, ödem, fibrin depolanması ve diğer inflamatuvar hücrelerin bölgede toplanması gerçekleşir. Tipik olarak reaksiyon beş-altı saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Testin değerlendirilmesi 48-72 saatte bu konuda deneyimli bir sağlık personeli tarafından yapılır. Oluşan endürasyonun büyük çapı milimetre olarak belirtilir. İlk 72 saatte ölçüm yapılamadığı durumlarda ölçümler altı güne kadar uzatılabilir. TDT'nin değerlendirilmesinde "tükenmez kalem yönteminin" (ball point) kullanılması hata olasılığını azaltır. Testi değerlendirirken yanlış olarak testi pozitif ve negatif yapan durumlar göz önünde tutulmalıdır. Testin uygulandığı kişiye ait faktörler, tüberkülin solüsyonuna, testin uygulanması ve okunmasına ait faktörler yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Hasta TB olmasına karşı negatif değerler henüz aşırı duyarlılığın oluşmadığı ilk 3-12 haftalık dönemde de görülebilir. Daha önce uygulanan BCG aşısına ve çevresel mikobakterilere bağlı pozitiflik saptanabilir (31,32). TB'lu bireylerin %10-25'inde TB kanıtlanmış olmasına karşın PPD negatif olabilir. Özellikle miliyer ve menenjit TB gibi genel durumu çok bozan TB tiplerinde ve malnutrisyonlu çocuklarda TDT başlangıçta negatif olup, tedavi süresince pozitifleşebilir (33,34). Akciğer TB'lu kişilerin %90'ında test pozitifdir. TDT tek başına TB tanısında kullanılan bir ölçüt değildir. Diğer veriler ile beraber değerlendirilmelidir. Hastanın genel durumu, diğer hastalıkları, daha önceki BCG aşıları ve üzerinden geçen süre testin sonuçlarını değerlendirmemizi etkiler. BCG aşısı sonrası 4-12 haftada tüberkülin deri testi pozitifleşir. Kesin sınırları çizilememekle beraber aşırıya bağlı TDT'nin genellikle 15 mm'nin altında olduğu ve aşının üzerinden geçen zamanla giderek azaldığı kabul edilmektedir. BCG sonrası TDT yanıtının değerlendirildiği bir meta analizde 15 yıla kadar aşırıya bağlı TDT yanıtının sürebileceği belirtilmiştir (35). Buna karşın bir çok çalışma doğrudan kısa bir süre

sonra BCG aşısı uygulanmış olan bebeklerin %50'sinden azının 6-12. aylarında reaktif tüberkülin testi yanıtına sahip olduğunu ve beş yaşlarında TDT'lerinin genellikle negatif olduğunu göstermiştir. BCG'lerini daha büyük çocukluk döneminde ve erişkin dönemde olanların ise büyük olasılıkla TDT'leri pozitifdir ve bu pozitiflik daha uzun süre devam eder (36,37). TDT yanıtının aşının koruyuculuğu ile ilgili olmadığı toplumsal çalışmalar ile gösterilmiştir (38). Tekrarlanan ve seri olarak yapılan deri testleri, mikobakteriyal antijenlere karşı azalmış duyarlılığı olan bireylerde izleyen tüberkülin deri testlerinde artmış yanıtı yani "güçlendirici" (boosting) etkiye neden olur (39).

İnterferon Gama Salınım Testleri

İGST'leri, *M. tuberculosis* genomunun RD1 bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan antijenlere yanıt olarak ortaya çıkan IFN- γ salınımını ölçer. Amerika Besin ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından onaylanmış iki test olan QuantiFERON-TB Gold inTube (Cellestis Ltd, Avustralya) (QFT-GIT) ve T-SPOT.TB (Oxford Immunotec Ltd, UK) testlerinde esas olarak *M. tuberculosis*'de bulunan erken sekretuar antijen hedef 6 (ESAT-6), kültür filtrat protein 10 (CFP-10) ve QFT-GIT'de ek olarak bulunan antijen 7.7 (TB7.7) antijenlerine karşı oluşan IFN- γ yanıtı kanda ölçülmektedir. QFT-GIT testinde ELISA yöntemi ile kandaki IFN- γ düzeyi ölçülürken, T-SPOT.TB testinde enzime bağlı immüspot assay (ELISpot) yöntemi ile kanda IFN- γ salgılayan T hücreler ölçülmektedir (40,41). İGST'nin en önemli üstünlüklerinden biri İGST'de bulunan antijenlerin BCG suşlarında ve tüberküloz dışı mikobakterilerin büyük bir kısmında bulunmamasıdır (ESAT-6 ve CFP-10 *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. marinum*'da, ayrıca ESAT-6 *M. africanum*'da da ekprese olmaktadır) (42). Pozitif ve negatif sonuçlar dışında, belirsiz/geçersiz sonuç oranları çocuklarda %0-36 arasında değişmekte ve özellikle beş yaş altı çocuklarda daha sık görülmektedir (43). Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerin T lenfositlerinin pozitif kontrole karşı yeterli yanıt oluşturamadığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, helmint enfeksiyonu, malarya, hepatit ve kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında da belirsiz/geçersiz sonuçlar bildirilmiştir.

Tüberkülin Cilt Testi ve İnterferon-Gama Salınım Testlerinin Karşılaştırması

Erişkinler ve çocuklar arasında, LTBE ve TB hastalığı tanısında farklılıklar bulunması nedeniyle, bu testlerinin kullanımı ve hangi testin seçileceğine erişkin yaklaşımlarından farklı olarak karar verilmektedir. TDT ve İGST'nin özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Yayınlarda en sık kabul gören bulgu LTBE için İGST'nin özellikle düşük TB yükü ve BCG aşılması olan çocuklarda daha yüksek özgüllüğü olduğu şeklindedir. Bu alanda çocuklarda yapılmış çalışma çok az olup, Sun ve ark. meta-analizlerinde toplam özgüllük ELISPOT, ELISA ve TDT'de sırasıyla %90, %100 ve %56 olarak belirtilmiştir (44). Bu oran BCG aşısı olan ve olmayan çocuklar ayrı olarak değerlendirildiğinde; BCG aşıları çocuklarda ELISPOT ve ELISA testlerinde benzer bulunmuş, ancak TDT'de özgüllük belirgin olarak azalmıştır. Aynı çalışmada TB hastalığı olan çocuklarda bu testlerin duyarlılığı da değerlendirilmiş olup ELISA ve ELISPOT için sırasıyla %70 (%57-96) ve %62 (%43-100) olarak belirtilmiştir. Bu oran TDT'de benzer olarak %71 (%43-100) saptanmıştır.

Çok küçük çocuklar *M. tuberculosis* ile karşılaştığında T helper 2 yanıtı ortaya çıkabilmekte bu da sadece IFN üretimi ve T helper 1 yanıtının değerlendirildiği İGST'de yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Özellikle İGST'nin beş yaş altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır (45,46). Ancak 2020 yılında Ahmet ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan dört yıl boyunca 3493 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, TDT ve iki İGST yöntemi (QFT ve T.SPOT.TB) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya alınan çocukların %92'si ABD dışında BCG'nin yapıldığı bir ülkede doğmuştur. Çalışmada TDT ve İGST arasındaki uyum %80 bulunmuştur ve TDT ve İGST arasındaki uyumsuzluk BCG yapılmış kişilerde artmıştır. BCG üzerinden nispeten daha az süre geçmesi nedeni ile, iki yaş altındaki çocuklarda testler arasındaki uyumsuzluk diğer yaşlara göre daha fazladır. Bu çalışmada çocukların sadece %1'inde "geçersiz" İGST sonucu çıkmıştır. İki yaş altındaki çocukların QFT testleri %2.3'ünde, T-SPOT-TB testinin de %0.5 inde "geçersiz" veya "ara değerler" elde edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar İGST'lerinin daha küçük çocuklarda da kullanılabilceğini gündeme getirmiştir. Ayrıca, bu çalışmadaki TDT pozitif, İGST negatif, 54'ü iki yaş altındaki 533 çocuktan hiçbirinde izlemde TB gelişmemiştir. Çalışmada TDT, QFT-GIT, T-SPOT testlerinin özgüllükleri sırası ile %73.4, %90.1 ve %92.9 dur (47). İtalya'da akciğer ve/veya akciğer dışı TB tanısı almış 226 çocuk ve 521 erişkini içeren retrospektif bir çalışmada, QFT-GIT duyarlılığı kültür ile karşılaştırılarak bakıldığında iki yaş ve altındaki çocuklarda %93.9; iki-beş yaş grubundaki çocuklarda %100; 5-16 yaş grubundaki çocuklarda %94.4 olarak ve genel olarak çocuklardaki duyarlılık değerleri, erişkin-

Tablo 2. Çocuklarda interferon gama salinim testlerinin özellikleri (42,51).

Karakteristik	TDT	İGST
Kullanılan antijen	Bir çok, PPD	3 (QFN-GIT), 2 (T-SPOT)
Uygulama şekli	İntradermal enjeksiyon	Kan alınması
Hastane başvuru sayısı	2	1
LTBE ve TB hastalığı ayrımı	Hayır	Hayır
BCG ile çapraz reaksiyon	Evet	Hayır
NTM ile çapraz reaksiyon	Evet	Sadece nadir türler ¹
Riske göre pozitif değerde değişiklik	Evet (5-10-15 mm)	Hayır
Booster etki	Evet	Hayır
Önceki TDT ile booster etki	Evet	Olası
Kalıcılık (tedavi edilip edilmediğine bakılmaksızın testin pozitif kalması)	Evet	Bilinmiyor
Testin tekrarlanabilirliği	Evet	Evet
Maliyeti	Daha düşük	Daha yüksek
Eğitimli personelinin olması gereken yer	Hasta başı	Laboratuvar
BCG aşılması olmayan çocuklarda tahmini özgüllüğü	%95-100	%90-95
BCG aşıları çocuklarda tahmini özgüllüğü	%49-65	%89-100
TB hastalığı kanıtlanmış hastada tahmini duyarlılığı	%75-85	%80-85
Klinik TB hastalığı olan hastada tahmini duyarlılığı	%50-70	%60-80

¹*M. marinum, M. szulgai, M. africanum ve M. kansasii.*

lerdeki değerden (%81) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu duyarlılık İtalya'da doğmak veya göçmen olmak veya TB'nin görüldüğü organa göre de farklılık göstermemektedir (48). Amerikan Pediatri Akademisi, 2018 önerilerinde İGST'leri iki yaş ve üzerindeki çocuklara önermektedir (49). Ancak halen bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. TDT ve İGST'nin birlikte kullanımının, özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda tanısal değeri artırdığı yönünde görüşler de vardır (50).

LTBE ya da TB hastalığında hangi testin kullanılacağına duyarlılık ve özgüllükten hangisine ön planda ihtiyaç duyulduğuna göre karar verilmelidir. Düşük riskli, BCG aşıları çocuklar gibi özgüllüğün ön planda olduğu durumlarda İGST, TDT'ye göre beş yaş üstü çocuklarda üstünlük sağlamaktadır. Duyarlılık açısından iki testin birbirine üstünlüğü olmadığı için duyarlılığın ön planda olduğu TB hastalığı için yüksek şüphe ya da tüberküloz için risk faktörü olan ve yakın zamanda biyolojik ajan alacak çocuklarda hem TDT hem İGST uygulanmalıdır. İki testin bir arada kullanılması özgüllüğü azaltarak, yanlış pozitif sonuçlara neden olsa da TB enfeksiyonu gelişmesi için yüksek

riskli bu grupta kabul edilebilir bir durumdur (51). Günümüzde çocuklarda önerilen TDT ve İGST kullanım önerileri Tablo 3'te gösterilmektedir (42,51).

Radyoloji

TB'dan şüphelenilen tüm çocuklarda akciğer parankimini ve lenfadenopatileri saptamak üzere iki yönlü grafiler çekilmelidir (postero-anterior ve lateral). Akciğer görüntüleme yöntemlerinin çocuklarda TB tanısına katkı sağladığı gösterilmiştir (52,53). Tanı dışında da tedaviye yanıtı değerlendirmek için de kullanılmaktadırlar. Çocukların çoğunda primer TB'un tipik bulguları olan hiler ve/veya paratrakeal lenfadenopati ile beraber akciğer parankiminde infiltrasyonlar vardır. Parankimde belirgin infiltrasyon olmadan yalnızca lenfadenopati de görülebilir. Büyümüş lenf nodlarının basısı veya endobronşiyal TB nedeni ile parankimde atelettaziler veya aşırı havalanan alanlar izlenebilir. Konsolide alanlar içerisinde apse veya kavite görülebilir. Reaktivasyon tipi TB'u olan adölesan vakalarda tipik apikal kaviter lezyonlar saptanabilir. Miliyer TB'un tipik bulgusu akciğerlerin tüm alanlarına eşit ve düzenli şekilde yayılan 1-2 mm bo-yutlarında mikronodüllerdir. Plevral efüzyon sıklıkla

Tablo 3. Çocuklarda önerilen TDT ve İGST kullanımı (42,51).

TDT tercih edilir
• Beş yaş altı çocuklar
İGST tercih edilir, TDT uygulanabilir
• Beş yaş ve üstü BCG aşılı çocuklar
• Beş yaş ve üstü TDT okumasına gelme olasılığı düşük çocuklar
Hem TDT hem İGST uygulanan durumlar
• İlk ve tekrarlayan İGST sonuçları geçersiz olanlar
• İlk uygulanan test (TDT ya da İGST) negatif ve
- Tüberküloz hastalığı klinik şüphesi olanlar
- Tüberküloz hastalığı için risk faktörü var ve hastalığa ilerleme ve kötü seyir için yüksek riske sahipse (özellikle TNF-alfa antagonisti gibi immünmodülatör biyolojik ajan tedavisi alıyorsa)
• İlk TDT pozitif ve:
- Beş yaş ve üstü BCG aşılama öyküsü olan hasta
- Tedaviye uyumu arttırmak için ek kanıt gereken durumlarda

ergenlik yaşlarındaki akciğer TB'ü vakalarında izlenir (54,55). Akciğer grafileri çocuklarda akciğer TB'ü değerlendirilmede ilk tercih edilen yöntem olsa da, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile karşılaştırıldığında çocuklarda duyarlılığı %67'dir (56). Ancak BT'ler için radyasyon maruziyeti sorunu vardır. Bazı seçilmiş vakalarda lenf nodu büyüklüğü ve parankimdeki değişikliklerin daha iyi değerlendirilmesi için BT gerekebilir. Eğer bir kontrendikasyon yoksa büyümüş lenf nodlarının daha iyi gösterilmesi için kontrastlı BT'ler tercih edilir (57,58). Son yıllarda MRG'da diğer akciğer hastalıklarında olduğu gibi TB tanısı ve izleminde de kullanılmaya başlanmıştır. Radyasyon vermemesi bir tercih nedeni olsa da, çekim süresinin uzun olması çocukların uyumu üzerinde bir olumsuzluk oluşturur. Lenf nodlarının gösterilmesinde başarılıdır. Akciğer parankimi ve plevral tutulum hakkında da bilgi verir. Ancak solunum ve kalp atımı görüntüleri olumsuz etkileyebilir (55,58,59). Akciğerlerin ultrasonografik değerlendirilmesi; akciğer TB'unda ucuz olması, radyasyon riski taşımaması özellikleri ile lenf nodlarının, plevranın ve akciğer parankiminin değerlendirilmesinde kullanılabilir (55,58,60).

Mikrobiyolojik Yöntemler

Çocuklarda mikrobiyolojik yöntemler için çalışılacak örnekler elde edildikten sonra aside dirençli boyama, TB kültürleri ve nükleik asit çalışmaları için kullanılabilir. Genellikle 10 yaş altındaki akciğer TB'lu çocuklardan balgam elde edilmesi zordur. Bu nedenle küçük çocuklarda sıklıkla açlık mide yıkama suyu örnekleri gece boyunca yutulmuş balgamları elde etmek için kullanılır. Mide yıkaması sabahın çok erken saatinde,

peristaltizm başlamadan, gece boyunca yutulan solunum sekresyonları halen mide içindeyken gerçekleştirilmelidir (61). Çocuklarda da indüksiyon ile elde edilen balgam örnekleri toplanabilir ve bu uygulama kültür verimliliğini artırır (62,63). Nazofaringeal ve larinks aspirasyon örnekleri de kültür için kullanılabilir (64,65). Ülkemizden 40 akciğer TB'lu çocuğu içeren nasofaringeal aspirat, mide aspiratı ve bronkoalveoler lavaj örneklerinin ARB ve kültür sonuçları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, nazofaringeal aspirat örneklerinde mide aspiratı ve bronkoalveoler lavaj örneklerine göre *M. tuberculosis* saptanma oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (66). Bronkopsi ve bronkoalveoler lavaj sıvısı örnekleri de kültür tanısı için yardımcı olabilir, ancak açlık mide sıvısı örneklerinden üstün değildir (67,68). Balgam ve bronkoalveoler sıvı örneklerinin birlikte kullanımı tanı şansını artırabilir. Diğer organlarda tutulum varsa buralara ait vücut sıvı örnekleri (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, kemik iliği aspirasyon örnekleri, püye örnekleri) ve biyopsiler de mikrobiyolojik yöntemler ile TB yönünden incelenebilir.

Aside dirençli boyama ve kültür: Çocukluk çağı akciğer TB'unda basil sayısı az olduğu için balgamda veya açlık mide suyu örneklerinde basilin aside dirençli boyama ile gösterilme şansı düşüktür. On beş çalışmayı içeren bir meta-analizde, kültür ile karşılaştırıldığında mikroskopi, mide aspiratında %22, indükte edilen veya ekspektasyon ile elde edilen balgamda %29 duyarlılıkta saptanmıştır (69). Aynı çalışmada 939 TB tanılı çocukta kültür pozitifliği %24.4 bulunmuştur (69). En uygun koşullarda bile üç sabah erken saatlerde alınan mide aspirasyon örneğinde *M. tuberculosis*,

akciğer TB'lu çocukların sadece %30-40'ında üretilir. TB basilleri için yapılan kültürler tanı dışında ilaç duyarlılığı testleri için de gereklidir (70). Bu şans çocuklarda düşük olduğundan, eğer biliniyorsa çocuğun TB basilini aldığı erişkin vakanın kültür ve ilaç duyarlılığı test sonuçları tedaviyi planlamak için önem taşır. Klasik kültür yöntemi olan Lowenstein Jensen (LJ) besi yerinde üreme dört-altı hafta alırken, Middlebrook besi yeri ve BACTEC yöntemi ile bir-üç haftada sonuç almak mümkün olabilmektedir. Yeni geliştirilmiş sıvı besiyerli kültür sistemlerinden Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT), solid besiyerli kültürler (LJ) göre belirgin olarak duyarlılığı yüksek ve TB basilini tanımlama süresi daha kısa (25.8'e karşı 13.2 gün) bir yöntemdir (71).

Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT):

TB'lu çocuklarda çalışılan nükleik asit amplifikasyon testlerinin ana formu polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR) ve çocuklarda kullanılması sınırlıdır. Çocuklarda TB'un klinik tanısı ile karşılaştırıldığında PCR'in özgüllüğü %25 ile %83 arasında ve duyarlılığı %80 ile %100 arasında değişir (72-74). PCR'in şüpheli TB'lu olan çocukların değerlendirilmesinde yararlı, ancak sınırlı bir rolü vardır. Günümüzde kullanılan otomatize nükleik asit çoğaltma yöntemlerinden GeneXpert MTB/RIF, *M. tuberculosis* ve Rifampisin (R) direncini eş zamanlı olarak tanımlayan bir yöntemdir (75,76). Bu yöntemler TB tanısına önemli katkı sağlamışlardır. Çocuklarda tek bir Xpert MTB/RIF testinin tanıdaki etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde toplam duyarlılık balgamda %62, AMS'de %66 bulunmuştur. Özgüllüğü ise her iki grupta %98 saptanmıştır (77). Xpert MTB/RIF Ultra ise daha gelişmiş yeni bir versiyonudur ve çocuklarda yapılan çalışmalarda duyarlılığı %2-10 artırdığı belirtilmektedir (78). Çocukların balgamı yutmasından da faydalanarak, gaitada XpertMTB/RIF testinin kullanılması ile yapılan çalışmaların toplandığı bir meta-analizde toplam duyarlılık %67, özgüllük %99 bulunmuştur. Aynı çalışmada HIV pozitif çocuklarda duyarlılık %79 olup, HIV negatiflerden (%60) daha yüksek bulunmuştur (79). NAAT'lerinin çocuklarda özgüllüğü yüksek olsa da, duyarlılık açısından yeterli düzeyde değildir. Negatif çıkması çocuklarda TB ekarte ettirmez. Ancak hızlı yanıt vermesi, eş zamanlı R direncini göstermesi ve özgüllüğünün yüksek olması ile tanıda yararlıdır.

TEDAVİ

Çocuklarda TB tedavisine karar verirken, hastalığın yaygınlığı ve tuttuğu organ ve sistemler, dirençli olma olasılığı ve hasta çocuğun altta yatan hastalık durumu göz önüne alınır. Sıklıkla çocuklardaki ak-

ciğer TB'u, primer TB formundadır ve kapalı kazeöz lezyonlarla karakterizedir. Genellikle lezyonlarda basil sayısı azdır. Daha önce sağlık durumu iyi olan bir çocukta tedaviye uyum iyi olduğu sürece, tedavi sürecinde sekonder ilaç direnci gelişimi azdır ve tedavi başarısı yüksektir. Daha nadir olarak, erişkin tipi kaviteli TB başlıca ergen yaş grubunda olmak üzere çocuklarda da görülebilir. Çocuklarda TB tedavisinde amaç; çocuğu iyileştirmek, basilin etrafı yayılmasını önlemek ve ilaç direnci gelişimini engellemektir. Tedaviye en kısa sürede başlanması amaçlanır. T.C Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine göre çocuklarda akciğer ve akciğer dışı TB tedavi yaklaşımları Tablo 4'te özetlenmiştir (80). Tedavinin başlangıç evresinde hızla çoğalan basiller öldürülür ve semptomların baskılanması, bulaşmanın engellenmesi basillerin azaltılması ile direnç gelişiminin önlenmesi amaçlanır. Genellikle iki ay sürer ve üç-dört ilaç, İzoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E) ile yapılır. İdame evresinde ise düşük metabolik aktivitedeki basillerin ortadan kaldırılması ile sterilizasyon, sonuç olarak relapsların engellenmesi amaçlanır. Akciğer TB ve komplike olmayan organ TB'da genellikle dört ay sürer ve iki ilaç ile (HR) yapılır.

Yayma negatif akciğer TB, TB lenfadenit, ağır gidişli olmayan akciğer TB'da başlangıç döneminde iki ay süre ile üç ilaç ile (HRZ) tedaviye başlayıp, idame döneminin iki ilaç ile (HR) yapılması önerilir. Kaviteli, yaygın veya yayma pozitif hastaların tedavisinde ise iki ay dört ilaç ile tedavi (HRZE) uygulanması ve sonra dört ay iki ilaç ile (HR) idame tedavisi önerilir. Miliyer TB ve konjenital TB'da, menenjit eşlik etmiyorsa aynı sürelerde, aynı ilaçlar önerilir. Ancak menenjit TB ve kemik eklem TB'da idame dönemi 10 ay olarak uzatılır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda da başlangıç dönemini dört ilaç ile yapmak (HRZE) ve idame dönemini iki ilaç ile (HR) 9-12 aya tamamlamak tercih edilir. Amerikan Pediatri Akademisi, menenjit TB tedavisinde E yerine beyin-omurilik sıvısına geçişinin daha iyi olması nedeniyle Etionamid ve direnç ihtimali varsa aminoglikozid eklenmesini önermektedir (81).

Çocuklar erişkinlere göre TB ilaçlarını daha iyi tolere ederler ve ilaç yan etkileri daha az görülür. Çocuklarda kullanılan TB ilaçları, dozları ve yan etkileri Tablo 5'te özetlenmiştir (80). Genel uygulamada çocuklara özel ilaç formülasyonlarının olmaması, ilaçların tatlarının çocuklara yönelik düzenlenmemiş olması tedavide güçlük yaratan unsurlardır. Dünya'da çocuklara özel suda eriyen, birden fazla ilacı içeren kombine formülasyonlar geliştirilmiştir (82).

Tablo 4. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri (80).

Tutulum yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli, yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB Ağır akciğer dışı TB Miliyer TB* Konjenital-Neonatal TB*	2 ay HRZE	4 ay HR
Bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Kemik-eklem TB Menenjit TB	2 ay HRZE	10 ay HR

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E: Etambutol
* Santral sinir sistemi, kemik eklem tutulumu yoksa altı ay, varsa 12 ay tedavi edilir.

Tablo 5. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri (80).

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniazid	10 mg/kg (10-15)	300 mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	15 mg/kg (10-20)	600 mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo
Pirazinamid	35 mg/kg (30-40)	2 g (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji
Etambutol	20 mg/kg (15-25)	1,5 g (tek doz)	Kırmızı-yeşil renk ayırım bozukluğu ve görmede azalma ile giden optik nörit; Gastro-intestinal yan etkiler
Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kaproemisin	15 mg/kg (12-20)	1 g (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etyonamid, protiyonamid	15 mg/kg (15-20)	1 g (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	15 mg/kg (10-20)	1 g (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800 mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Para-aminosalisilik asit	150 mg/kg	12 g (2 dozda)	Gastro-intestinal yan etki
Linezolid	10-12 mg/kg	300 mg (2 dozda)	Kemik iliği süpresyonu Laktik asidoz, periferik nöropati, pankreatit
Rifabutin	5 mg/kg	300 mg (tek dozda)	Nötropeni, üveit, GİS semptomları, poliartralji, hepatotoksisite, yalancı sarılık, cilt döküntüsü, grip benzeri sendrom, vücut sıvılarının turuncu olması

Steroid Tedavisi

TB menenjit, masif sıvılı TB perikardit, hipoksi ile giden miliyer tüberküloz, endobronşial TB, hipoksiye neden olabilecek büyümüş lenf nodu basıları olan hastalarda steroidler tedaviye eklenmelidir. Genellikle prednizolon 1-2 mg/kg dozunda başlanır, iki haftalık tedavi sonrası doz azaltılmasına geçilir ve ortalama dört-sekiz haftada tedavi kesilir (80,83).

Tedavi İzlemi

Çocuklarda TB tedavisinin direk gözlem altında (DGT) verilmesi tercih edilir. Tedaviye uyumun izlenmesi çok önemlidir. TB tedavisi altındaki çocuklar eğer koşullar uygunsa her ay kontrol edilir. Kontrolü tedaviyi sürekli izleyen çocuk hekimi ve VSD hekimi birlikte ve iletişim içerisinde yaparlar. Kontrollerde ilaçların uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığı sorgulanır, hastalık açısından semptom ve fizik muayene bulguları değerlendirilir. Başarılı tedavide öncelikle ateş düşer, iştah açılır ve kilo alma gözlenir. Hasta kilo alınca ilaçların dozları yeni vücut ağırlığına göre yeniden düzenlenir. Fizik muayene bulguları genellikle semptomlardan daha sonra düzelir. Radyolojik değerlendirme tanı anında, tedavinin ikinci ve altıncı ayında yapılır. Radyolojik düzelme en geç gerçekleşir. Bazen tedavi bitiminde tam radyolojik düzelme olmayabilir. Klinik düzelme halinde, bu durum tedavinin değiştirilmesi veya uzatılması için bir endikasyon oluşturmaz (80).

Tanıda balgam, indükte balgam ve AMS'de basil saptanmışsa, kontrollerde ikinci ayda basil araştırılır. İkinci ay sonunda yayma (-) ise idame tedavisine geçilir. Eğer iki ay sonunda halen yayma (+) ise başlangıç tedavisi bir ay daha uzatılır. Bu hastada üçüncü ay sonunda halen yayma (+) ise hasta dirençli TB tedavi eden bir merkeze gönderilir; yayma (-) ise idame tedavisine geçilir. Basil pozitifliği devam eden hastalarda TB ilaçlarına direnç, tedaviye uyumsuzluk ve bağışıklık yetmezliği gibi tedaviye yanıtı etkileyecek çocuğa ait diğer nedenler araştırılmalıdır (80).

İlk grup ilaçlar ile standart ilaçlara yanıt vermeyen olgularda ve dirençli TB olan olgular ile temas olan çocuklarda dirençli TB'dan şüphelenilmeli ve bu hastalar dirençli TB ile deneyimli merkezlerde tedavi edilmelidir.

Tedavi sırasında ilaç yan etkileri yönünden izlenmelidir. Retrobulber nörit yapması nedeni ile görme keskinliğini tam ifade edemeyen altı yaşından küçük çocuklarda E'nin kullanılması ile ilgili çekinceler olsa da E'nin 15-20 mg/kg dozlarında kullanılması ile optik

nörit yapıcı etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (83). Ancak çocuklara E başlanacaksa tedavinin başında aile bilgilendirilir ve göz muayenesi yapılır. İzlemede de görme konusunda sorgulanmalı ve düzenli optik nörit açısından göz muayenelerine devam edilmelidir. Aileler ilaç yan etkileri konusunda, özellikle görme ile ilgili yan etkisi konusunda bilgilendirildikten sonra E kullanılabilir. H piridoksin metabolizması üzerine etkisi nedeni ile piridoksin eksikliğinin görülebileceği bazı durumlarda çocuklara ek piridoksin (günde 10 mg) verilmesi gerekir. Piridoksin verilecek çocuklar; malnütrisyonu olanlar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebe veya emziren ergenlerdir. Streptomisin alan çocuklar tedavi başlangıcında ve izlemlerde denge, işitme ve böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilmeli ve izlenmelidir. Hepatotoksisite H, R, Z ile görülebilir. Klinik olarak sarılık ve hepatit bulguları olan çocuklarda ve karaciğer fonksiyon testlerinde AST/ALT düzeylerinde beş kat artma saptanması ve konjuge bilirubin düzeyinin 1.5 g/dL üzerinde olması durumunda tedavinin kesilmesi ve enzimlerin normal dönmesinden sonra tekrar başlanması önerilir (31,80,84).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2016. Geneva (Switzerland), 2016.
2. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2020. Geneva (Switzerland), 2020.
3. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, et al. The burden of childhood tuberculosis: A public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1305-13.
4. Jenkins HE, Yuean CM, Rodriguez CA, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infection* 2017;17:285-95.
5. Sotgiu G, Dara M, Centis R, et al. Breaking barriers: immigrants and tuberculosis. *Presse Medicale* 2017;46:e5-11.
6. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Verem Savaşı 2019 Raporu, Ankara, 2020.
7. Riley R. Airborne Infection. *Am J Med* 1974; 57:466-75.
8. Rathi SK, Akhtar M, Rahbar H, Azam SI. Prevalance and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 10: 851-7.
9. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999; 353: 444-9.
10. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, et al. Transmission of tuberculosis from smear-negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax* 2004;59:286-90.
11. Elwood RK, Cook VJ, Hernandez-Garduno. Risk of tuberculosis in children from smear-negative source cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9: 49-55.

12. Starke JR. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to and from children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis J* 2001;12:115-23.
13. Weinstein J, Barrett C; Baltimore R, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis from a hospital visitor on a pediatric ward. *Pediatric Infect Dis J* 1995; 14 :232-4.
14. Cardona M, Bek MD, Mills K, et al. Transmission of tuberculosis from a seven-year-old child in a Sydney school. *J Pediatr Child Health* 1999;35:375-8.
15. O'Reilly L, Dabom C. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a Review. *Tuber Lung Dis* 1995; 76 (Suppl 1): 1-46.
16. Pillet P, Grill J, Rakontonirina G, et al. Congenital tuberculosis: difficulties in early diagnosis. *Arch Pediatr* 1999; 6:635-9.
17. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.
18. Holmberg PJ, Temesgen Z, Banerjee R. Tuberculosis in children. *Pediatr in Rev* 2019,40:168-78.
19. Ferrebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res* 1970;17:28-106.
20. Wilkinson RJ, Lewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case - control study. *Lancet* 2000; 355:6:18-21.
21. Karyadi E, West CE, Schultink W, et al. A double-blind, placebo controlled study on vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr* 2002;75:720-7.
22. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:93-104.
23. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in infants and children. *Microbial Spectrum* 2017;5:TNM17-0037-2016. 1-27.
24. Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet* 2019;1-11.
25. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in pediatric population of Huston, Texas. *Pediatrics* 1989;84:28-35.
26. Hussey G, Chisolm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:832-6
27. Cantwell M, Shehab Z, Costello A, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1051-54.
28. Snow KJ, Bekker A, Huang GK, Graham SM. Tuberculosis in pregnant woman and neonates: A meta-review of current evidence. *Pediatr Respir Rev* 2020;36:27-32.
29. Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, et al. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. *Arch Dis Child* 1993;69:371-4.
30. Vallejo J, Ong L, Starke JR. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994; 94: 1-7.
31. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standarts and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
32. Swanson Beck J. Skin changes in the tuberculin test. *Tubercle* 1991;72:81-7.
33. Pelly TF, Santillan CF, Gilman RH, et al. Tuberculosis skin testing, anergy and protein malnutrition in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:977-84.
34. Pesanti EL. The negative tuberculin test . Tuberculin, HIV, and anergy panels. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1699-709.
35. Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on the tuberculin skin test measurments. *Thorax* 2002;57:804-9.
36. Karalliede S, Katugha LP, Uragoda CG. The tuberculin response of Sri-Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle* 1987;68:33-8.
37. Comstock GW, Edwards LB, Nabangxang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1971;103:572-5.
38. Fine PEM, Sterne JAC, Ponnighaus JM, Rees RJW. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet* 1994;344:1245-9.
39. Thompson WJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, et al. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:587-97.
40. Nicol MP, Pienaar D, Wood K, et al. Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: Implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis J* 2005;40:1301-8.
41. Powell DA. Interferon gamma release assays in the evaluation of children with possible *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Ped Infect Dis J* 2009;28:666-7.
42. Starke JR. Committee on Infectious Dieases. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134:e1763-73.
43. Debord C, DeLauzanne A, Gourguillon N, et al. Interferon-gamma peformance for diagnosing tuberculosis disease in 0-to-5 year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:995-7.
44. Sun L, Xiao J, Miao Q, et al. Interferon gamma release assay for diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63:165-73.
45. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immundiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
46. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBlue PA, et al. Official American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/ Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017;64:e1-e33.
47. Ahmed A, Feng PJ, Gaensbauer J, et al. Interferon gamma release assays in children 15 years of age. *Pediatrics* 2020;145:e20191930.
48. Lombardi G, Pellegrino MT, Denicolo , et al. Quantiferon-TB performs better in children, including infants, than in adults with active tuberculosis: a multicenter study. *J Clin Microbiol* 2019;57:e01048-19.
49. American Acedemy of Pediatrics. Tuberculosis In: Kimberlin PW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL:American Academy of Pediatric; 2018:829-53.

3. Tüberkülozun Pediatrik Yüzü

50. Shimizu H, Mori M. Usefulness of combination of tuberculosis skin test and interferon Gamma Release Assay in diagnosing children with tuberculosis. *Tohoku J Exp Med* 2017; 243: 205-10.
51. Özsezen B, Özçelik U. Tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2018; sayfa 307-16.
52. George A, Andronikou S, Pillay T, et al. Intrathoracic tuberculosis in children: current and future directions. *Pediatr Radiol* 2017;47:1260-8.
53. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. *Radiographics* 2017;37:52-72.
54. Conception NDP, Laya BF, Andronikou S, et al. Standardized radiographic interpretation of thoracic tuberculosis in children. *Pediatr Radiol* 2017;47:1237-48.
55. Naranje P, Bhalla AS, Sherwani P. Chest tuberculosis in children. *Indian J Pediatrics*. 2019;86:448
56. Swingler GH, dyToil G, Andronikou S, et al. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90:1153-6.
57. Veedu PT, Bhalla AS, Vishnubhatla S, et al. Pediatric vs adult pulmonary tuberculosis: a retrospective computed tomography study. *World J Clin Pediatr* 2013;2:70-6.
58. Pillary T, Andronikou S, Zar PJ. Chest imaging in pediatric pulmonary TB. *Pediatr Respir Rev* 2020;36:65-72.
59. Rizzi EB, Schinina V, Cristofaro B, et al. Detection of pulmonary tuberculosis: Comparing MR imaging with HRCT. *BMC Infect Dis* 2011;11:243.
60. Sodhi KS, Bhalla AS, Mohamed N, Laya BF. Imaging of thoracic tuberculosis in children: current and future directions. *Pediatr Radiol* 2017;47:1260-8.
61. Pomputius W, Rost J, Dennehy PH, Carter EJ. Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:222-6.
62. Shata AM, Coulter JB, Parry CM, et al. Sputum induction for the diagnosis of tuberculosis. *Arch Dis Child* 1996;74:535-7.
63. Zar HJ, Tannenbaum E, Apolles P, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Arch Dis Child* 2000;82:305-8.
64. Franchi LM, Cama RI, Gilman RH, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in nasopharyngeal aspirate samples in children. *Lancet* 1998;352:1681-2.
65. Thakur A, Coulter JB, Zutshi K, et al. Laryngeal swabs for diagnosing tuberculosis. *Ann Trop Paediatr* 1999;19:333-6.
66. Çakır E, Özdemir A, Daşkaya H, et al. The value of nasopharyngeal aspirate, gastric aspirate and bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Turk J Pediatr* 2018;60:10-3.
67. Abadco D, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis* 1992;11:738-9.
68. Chan S, Abadco DL, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:506-9.
69. DiNardo AR, Detjen A, Ustero P, et al. Culture is an imperfect and heterogenous reference standard in pediatric tuberculosis. *Tuberculosis* 2016;1019:S1:105-8.
70. Khan EJ, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis* 1995;1:115-23.
71. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, Roberts GD. Comparison of radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983;18:384-8.
72. Delacourt C, Poveda JD, Churean C, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995;126:703-9.
73. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996; 97: 155-60.
74. Pierre C, Olivier C, Lecossier D, et al. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:420-24.
75. Lawn SD, Nicol MP. Xpert (R) MTB/RIF assay: development, evaluation, and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Fut Microbiol* 2011;6:1067-82.
76. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter study of the accuracy of the BD MAX MDR-TB assay for detection Mycobacterium tuberculosis complex and mutations associated with resistance to rifampin and isoniazid. *Clin Infect Dis* 2019.
77. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:451-61.
78. Nicol MP, Workman L, Prins M, et al. Accuracy of Xpert Mtb/Rif ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:e261-3.
79. MacLean E, Sulis G, Denkinger CM, et al. Diagnostic accuracy of stoll Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Microbiol* 2019;57(6).
80. TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019, Ankara.
81. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, eds. *Red Book:2018. Report of the Committee on Infectious Diseases (31 th ed)*. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2018 p.829-53.
82. New fixed-dose combinations for the treatment of Tb in children. Factsheet. <http://www.tbfacts.org/>
83. Zhu M, Burman WJ, Starke JR, et al. Pharmacokinetics of ethambutol in children and adults with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1360-7.
84. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva (Switzerland): WHO.